

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-206830
(43)Date of publication of application : 31.07.2001

(51)Int.Cl. A61K 7/16

(21)Application number : 2000-016561 (71)Applicant : LION CORP
(22)Date of filing : 26.01.2000 (72)Inventor : MORISHIMA SEIJI

(54) COMPOSITION FOR ORAL CAVITY

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a composition for the oral cavity having a highly inhibitory effect on dental plaque formation, capable of increasing nonspecific biological response, suitable for preventing periodontosis.

SOLUTION: This composition for the oral cavity is characterized in that the composition uses both a water-insoluble or sparingly water-soluble β -D-glucan and one or more kinds selected from compounds belonging to monoterpane, sesquiterpene, diterpene and triterpene.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention can control formation of a dental plaque, and can raise nonspecific biological response ability, and, for this reason, relates to the constituent for the mouths effective in prevention or the therapy of a periodontal disease.

[0002]

[Description of the Prior Art] In the mouth, 300 or more sorts of bacteria exist, and these become entangled intricately and form the dental plaque. It is known that a periodontal disease will advance as a result of the interaction of the living body which is the dental plaque and host who were these-formed. Therefore, it is known that it is effective in a periodontal disease to control the whole dental plaque bacteria with germicides, such as cetylpyridinium chloride and triclosan, conventionally, or to control the inflammation produced by the non steroid anti-inflammatory agent represented by ibuprofen etc. The trial which prevents a periodontal disease is also made by raising controlling adhesion and an immune response using the specific antibody to these dental plaque bacteria etc.

[0003] On the other hand, the application to the constituent for the mouths of beta-glucan The former, In order to control the oral tissue destruction by infection stimulus, using it in order to improve the texture of using beta(1,3)-glucan (JP,8-27009,A) or a constituent (JP,10-287536,A) is proposed. Also in JP,3-31210,A, beta-glucan compound is indicated in part in the constituent containing the polysaccharide which has immunomodulating property. However, in use with the usual constituent for the mouths, the effect is not fully accepted from the molecular weight of these beta-glucan being large, solubility not being acquired when it blends with a constituent, or presenting gel.

[0004] An object of this invention is to provide the constituent for the mouths which can control formation of a dental plaque effectively and can raise nonspecific biological response ability.

[0005]

[The means for solving a technical problem and an embodiment of the invention] In order that this invention person may attain the above-mentioned purpose, as a result of repeating examination wholeheartedly, to insoluble in water nature or poorly soluble beta-D-glucan. By using together one sort of the terpene series compound belonging to monoterpene, a sesquiterpene, diterpene, and a triterpene, or two sorts or more, these act synergistically, the knowledge of higher dental plaque formation depressor effect and a biological response ability facilitatory effect being acquired is carried out, and it came to make this invention.

[0006] Hereafter, it explains in more detail about this invention. A constituent for the mouths of this invention contains insoluble in water nature or poorly soluble beta-D-glucan, and a specific terpene series compound as an active principle.

[0007] In this case, a chain thing which has straight chain shape or a side chain can be conveniently used for beta-D-glucan.

[0008] The origin of beta-glucan which can be used for this invention should just be animals and plants or a thing from microorganism, and it can be used, without being restricted especially. Also as for an effect, what has a large rate of beta (1->3) combination and beta (1->6) combination is high, and a bond form of glucose can also use conveniently beta (1->2) combination, beta (1->3) combination, beta (1->4) combination, beta (1->6) combination, etc., although there is no restriction in particular.

[0009]Also in these, a SUKUREROTIUMU (Sclerotium) group, the Saccharomyces (Saccharomyces) group, An alkali genus (Alcaligenus) group, a PENISHIRIKUMU (Penicillicum) group, Microorganisms, such as the Agrobacterium (Agrobacterium) group and a rhizobium (Rhizobium) group, RENTINASU EDOODESU (Lentinus edodes), the Coriolus BERUSHI color (Coriolus versicolor), SHIZOFIRUMU KOMUE (Schizophyllum commune), Polya Coques (Poria coccis), Agaricus blazei (Agaricus blazei), Basidiomycetes, such as the Spira Sis crisper (Sparassis crispa), Cetraria ISURANDIKA (Cetraria islandica), the Usnea lounge -- sima (Usnea longissima), the JIROFORA ESUKU rental (Gyrophora esculenta), a UMUBIRIKARIA (Umbilicaria) group, and the Laminaria (Laminaria) group. What made vegetation, such as a ray SENIA (Eisenia) group, the origin can be used especially conveniently. Lichenan, SUKUREROTAN as which the structure is already specified, beta-glucan obtained from a seed of Poaceae, such as a laminaran, curdlan, a pachymann, a paramylum, PUSUTSURAN, yeast beta-glucan, a crown gal polysaccharide, callose, RUTEOSU or barley, an oat, wheat, and rye, can also be used conveniently.

[0010]Thus, one sort may be independently used for obtained beta-D-glucan, and can also be used for it combining two or more sorts.

[0011]loadings of these beta-D-glucan in a constituent of this invention are 0.001 to 10% of the whole constituent (% of the weight and the following -- the same) desirably, and are especially desirable. [0.01 to 3% of]

[0012]In this invention, a terpene series compound is used together to the above-mentioned beta-D-glucan. One sort or two sorts or more can be chosen and blended out of what is classified into monoterpene, a sesquiterpene, diterpene, and a triterpene compound which exist naturally as a terpene series compound used together and blended with this invention.

[0013]Also in these terpene series compound, limonene, an alpha pinene, beta-pinene, Menthone, camphene, carvacrol, nerolidol, farnesol, A triterpene obtained from Mycomycetes (fungal threads), such as bisabolol, caryophyllene, phytol, stevioside, hederagenin, glycyrrhetic acid and Hoelen, and chuling, for example, agaric acid, PAKIMI acid, KUERUSHIN acid, etc. can be used especially conveniently.

[0014]Loadings of these terpene series compound are 0.0001 to 3% of the whole constituent preferably, and are especially desirable. [0.001 to 1% of]

[0015]A constituent for the mouths of this invention can be considered as various pharmaceutical forms, such as dentifrices, such as tooth paste, gum massage cream, partial paint, mouth wash, trohiscus, and chewing gum. In this case, various base ingredients used for the usual constituent for the mouths besides an ingredient mentioned above can be blended with a constituent for the mouths of this invention. For example, in the case of dentifrices, abrasive soap, a binder, a viscous agent, a sweetening agent, perfume, etc. can be blended with a usual dose.

[0016]As abrasive soap, for example, calcium hydrogen phosphate and 2 hydrate, tribasic calcium phosphate, Calcium carbonate, calcium pyrophosphate, aluminium hydroxide, a silicic acid anhydride, One sort, such as aluminum silicate, insoluble sodium metaphosphate, the 3rd magnesium phosphate, magnesium carbonate, calcium sulfate, bentonite, zirconium silicate, poly methyl methacrylate, and other synthetic resins, or two sorts or more can be blended in the range which does not spoil an effect of this invention.

[0017]As a binder, a carrageenan, carboxymethylcellulose sodium, Cellulosics, such as methyl cellulose and hydroxyethyl cellulose, Alginic acid derivatives, such as sodium alginate and propylene glycol alginate, One sort, such as inorganic binders, such as synthetic binders, such as gums, such as xanthan gum, gellant gum, tragacanth gum, and karaya gum, polyvinyl alcohol,

sodium polyacrylate, and a carboxyvinyl polymer, silica gel, veegum, and RAPONAITO, or two sorts or more can be blended.

[0018]As a moisturizer, one sort of polyhydric alcohol, such as glycerin, sorbitol, propylene glycol, a polyethylene glycol, xylitol, maltitol, and a RAKUCHI toll, or two sorts or more can be blended.

[0019]As a surface-active agent, ampholytic surface active agents, such as nonionic surfactants, such as anionic surface-active agents, such as sodium lauryl sulfate, lauric acid decaglyceryl, and myristic acid diethanolamide, and a betaine series, can be blended.

[0020]As a perfume component, menthol, anethole, carvone, eugenol, n-decyl alcohol, citronellol, alpha-terpineol, cineol, It is independent, or perfume, such as linalool, ethyl linalool, WANIRIN, Timor, peppermint oil, spearmint oil, wintergreen oil, clove oil, and eucalyptus oil, is combined, and can be blended, and also sweetening agents, such as saccharin sodium, perilla rutin, and thaumatin, can be blended.

[0021]To this invention, chlorhexidine, benzethonium chloride, a benzalkonium chloride, Positive ion nature germicides, such as cetylpyridinium chloride and dequalinium chloride, Phenolic compounds, such as triclosan, hinokitiol, and BIOZORU, A dextranase, mutanase, a lysozyme, amylase, protease, Alkaline metal monofluoro phosphate, such as enzyme [, such as lytic enzyme and SOD], sodium-monofluorophosphate, potassium, mono-fluorophosphate, Fluorides, such as sodium fluoride and the first tin of fluoridation, tranexamic acid, epsilon aminocaproic acid, Allantoin, a dihydrocholestanol, glycerophosphate, publicly known active principles, such as vitamins, such as chlorophyll, sodium chloride, xylitol, zinc chloride, a water-soluble inorganic-phosphoric-acid compound, vitamin A, vitamin B group, vitamin C, and vitamin E, and those derivatives, -- one sort -- or two or more sorts can be blended.

[0022]

[Effect of the Invention]The effect which prevents dental plaque formation can raise nonspecific biological response ability highly, and is suitable for the constituent for the mouths of this invention to prevention of a periodontal disease.

[0023]

[Example]Although the example of an experiment and an example are shown and this invention is explained concretely hereafter, this invention is not restricted to the following example.

[0024][The example 1 of an experiment] The casein solution was injected into the abdominal cavity of a polymorphonuclear leukocyte phagocytosis sterilization examination Hartley system guinea pig (8 weeks old, maleness) 2%, and the polymorphonuclear leukocyte (PMN) which has carried out migration in 16 hours was extracted. Except for the red corpuscles intermingled by hypotonicity NaCl solution processing after Ficoll-Paque (Pharmacia) specific gravity centrifugality in this thing, what was suspended to Hank's balanced salt solution (HBSS) in this was used for the experiment. It cultivated to phagocytosis bacteria anaerobically with hemin and menadione addition GAM bouillon (NISSUI PHARMACEUTICAL) for 24 hours, and 33277 shares of poly phyllo monas gin JIBARISU (Porphyromonas gingivalis) ATCC suspended to HBSS were used for them after the centrifugal harvest.

[0025]the sample (beta-glucan (1mg/(ml))) which indicated the phagocytosis sterilization reaction to Table 1,2 The terpene series compound (0.01mg/(ml)) was performed by the ratio of PMN:Porphyromonas gingivalis=1:50 under 10% blood serum existence, and the reaction was performed for 60 minutes by the anaerobic condition (10%CO₂, 10%H₂, 80%N₂). After ending reaction, the colony produced by smearing and cultivating reaction mixture on a blood plate was measured, it asked for the residual number of micro organisms, and the sterilization rate (%) to

the residual number of micro organisms obtained from the system of reaction which does not add PMN examined simultaneously was computed by the lower type.

[0026]

[Equation 1]

$$\text{殺菌率}(\%) = \frac{(\text{PMN非存在下での残存生菌数}) - (\text{PMN存在下での残存生菌数})}{(\text{PMN非存在下での残存生菌数})} \times 100$$

[0027]

[Table 1]

多形核白血球の食食殺菌効果に及ぼす影響

	試 料		殺菌率 (%)
	β -グルカン	テルペニ系化合物	
本発明品	リケナン	ファルネソール	34.9
	スクレオタン	グリチルリチン酸	58.2
	ラミナラン	カリオフィレン	49.8
	ブスツラン	カンフェン	51.2
	パキマン	ネロリオール	46.8
	カードラン	β -ビネン	33.7
	バラミロン	ステビオサイド	48.6
	カロース	α -ビネン	53.2
	ルテオース	ヘデラゲニン	36.7
	カラス麦由来 β -グルカン	カルバクロール	38.6
	小麦由来 β -グルカン	ビサボロール	40.1
	イースト由来 β -グルカン	メントン	35.8
	<i>Agaricus blazei</i> 由来 β -グルカン	リモネン	56.7
	<i>Sparassis crispa</i> 由来 β -グルカン	パキミ酸	64.9

[0028]

[Table 2]

多形核白血球の食食殺菌効果に及ぼす影響

	試 料		殺菌率 (%)
	β -グルカン	テルペン系化合物	
比較例	リケナン	—	5.6
	スクレロタン	—	7.2
	ラミナラン	—	4.1
	ブスツラン	—	8.9
	パキマン	—	10.5
	カードラン	—	9.5
	パラミロン	—	8.2
	カロース	—	8.2
	ルテオース	—	8.6
	カラス麦由来 β -グルカン	—	8.9
	小麦由来 β -グルカン	—	2.6
	イースト由来 β -グルカン	—	4.2
	<u>Agaricus blazei</u> 由来 β -グルカン	—	12.1
	<u>Sparassis crispa</u> 由来 β -グルカン	—	13.9
	—	ファルネソール	1.1
	—	グリチルリチン酸	7.8
	—	カリオフィレン	-4.2
	—	カンフェン	-6.5
	—	ネロリドール	2.3
	—	β -ピネン	-2.1
	—	ステビオサイド	-0.6
	—	α -ピネン	-3.2
	—	ヘデラゲニン	4.6
	—	カルバクロール	4.2
	—	ビサボロール	6.9
	—	メントン	3.5
	—	リモネン	2.6
	—	パキミ酸	9.6

[0029] [The example 2 of an experiment] It experimented by using a total of six gear teeth of the right-and-left mandibles P2-P4 of the beagle (four animals) of beagle cuspid dirt inhibition test maleness as an object tooth. An object tooth scaling and by carrying out polishing An adhesion dental plaque, After removing a dental calculus thoroughly, to ****, as control a base (0.5% sodium-lauryl-sulfate (SDS) content physiological saline), Bis die administration of the test sample (beta-glucan (1mg/(ml)), terpene series compound (0.01mg/(ml))) solution shown in Table 3 has already been carried out by spraying at ****. The dental plaque enough formed after washing in the inside of the mouth on the 4th day of an experiment start was written, the amount of formation dental plaques was calculated by measuring the amount of proteins by the Lowry method, and the control rate (%) to control (physiological saline administration part) was computed.

[0030]

[Table 3]

ピーグル犬歯垢抑制試験

	試料		抑制率 (%)
	β-グルカン	テルペン系化合物	
本発明品	パキマン	カンフエン	42.0
	カードラン	カリオフィレン	51.9
	<u>Agaricus blazei</u> 由来β-グルカン	リモネン	48.4
比較例	パキマン	—	7.5
	カードラン	—	5.6
	<u>Agaricus Blazei</u> 由来β-グルカン	—	10.3
	—	カンフエン	0.2
	—	カリオフィレン	-3.5
	—	リモネン	3.5

[0031] Hereafter, an example is shown.

[Example 1] Toothbrushing Aluminium hydroxide 45.0 Weight %. Gelation-properties silica 2.0 Sorbitol 25.0. Carboxymethylcellulose sodium 1.0. Sucrose monopalmitate 1.0 sodium lauryl sulfate 1.5 saccharin sodium 0.2 Ethanol 0.1 sodium benzoate 0.1 Pachyman 0.2 beta-pinene 0.01 Limonene 0.001 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0032]

[Example 2] Toothbrushing Sedimentation nature silica 25.0 Weight % sorbitol 25.0 Glycerin 25.0 Polyvinyl pyrrolidone 1.0 Lauroyl polyglycerin ester 1.0 Polyoxyethylene (60 mol) sorbitan monolaurate 0.5 saccharin sodium . 0.2 Ethyl p-hydroxybenzoate 0.1 Chlorhexidine hydrochloride 0.1 Agaricus blazei origin beta-glucan 1.0 Laminaran 0.2 Menthone 0.02 Limonene 0.01 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 % of the weight[0033]

[Example 3] Toothbrushing Dibasic calcium phosphate and 2 hydrate 20.0. Weight % dibasic-calcium-phosphate anhydrate 20.0. Gelation-properties silica 2.0 Sorbitol 20.0. propylene glycol 2.5 carboxymethylcellulose sodium 1.0 lauryl diethanolamide 1.0 sodium lauryl sulfate 1.0 lauroyl sarcosine sodium 0.3 saccharin sodium . 0.1 Ethyl p-hydroxybenzoate 0.1 Curdlan 0.2 Farnesol 0.1 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0034]

[Example 4] Toothbrushing Calcium carbonate 45.0 Weight %. sorbitol 25.0 sodium lauryl sulfate . 1.5 carboxymethyl cellulose (CMC) -- 1.2 saccharin sodium 0.1 sodium-monofluorophosphate 0.5 propylene glycol 5.0 curdlan 0.2 glycyrrhetic acid 0.05 perfume 1.0 water Remaining total 100.0 weight %[0035]

[Example 5] toothbrushing Silica 17.0 weight % xanthan gum . 0.5 sodium alginate 0.3 sorbitol . 65.0 lauroyl sarcosine sodium . 0.3 Sodium lauryl sulfate 1.0 Saccharin sodium 0.2 silicic acid anhydride 3.0 Agaricus blazei origin beta-glucan 1.0 Stevioside 0.5 Carvacrol 0.02 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0036]

[Example 6] Toothbrushing Dibasic calcium phosphate 45.0 Weight % . propylene glycol 4.0 sorbitol . 24.0 Carrageenan 0.2 CMC. 0.8 lauroyl sarcosine sodium . 0.3 Sodium lauryl sulfate 1.2 Saccharin sodium 0.2 silicic acid anhydrides 3.0 beta (1, 3) glucan 0.3 Paramylum 0.5 Limonene 0.02 PAKIMI acid 0.01 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0037]

[Example 7] Toothbrushing Aluminium hydroxide 40.0 Weight %. CMC 1.3 glycerin 20.0 myristoyl sarcosin sodium 0.1 sodium lauryl sulfate 1.0 saccharin sodium 0.02 silicic-acid-anhydride 3.0 Sparassis crispa origin beta-glucan . 0.5 Alpha pinene 0.01 beta-pinene 0.01

Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0038]

[Example 8] toothbrushing Silica 13.0 weight % sorbitol . 55.0 glycerin 18.0 sodium lauryl sulfate . 1.0 xanthan gum 0.3 saccharin sodium . 0.1 Gelatin 0.2 Lauric acid diethanolamide 1.0 Propylene glycol 2.0 Callose 0.2 Caryophyllene 0.005 Camphene 0.01 Perfume 1.3 0.1% blue No. 1 0.8 water Remaining total 100.0 Weight %[0039]

[Example 9] Mouthwash Denatured ethanol 18.0. weight % polyoxyethylene hydrogenated castor oil . 2.0 Glycerin 10.0 palmitoyl sarcosine sodium 0.1 citrate 0.01 citrate 3 sodium 0.3 SUKUREROTAN 0.1 Lichenan 0.1 alpha-bisabolol 0.03 Menthone 0.01. Perfume 0.5 0.1% green No. 201 0.8 water Remaining total 100.0 Weight %[0040]

[Example 10] Mouthwash 90% ethanol 18.0 Weight % polyoxyethylene (80 mol) Sorbitan mono- taurate 2.0 PUSUTSURAN 0.2 Limonene 0.01 Stevioside 0.2 Perfume 1.2 0.1% yellow No. 4 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0041]

[Example 11] Mouthwash Sorbitol 10.0. weight % ethanol 5.0 polyoxyethylene (60 mol) hydrogenated-castor-oil 0.1 sucrose monopalmitate 0.2 sodium lauryl sulfate 0.05 saccharin sodium 0.2 beta-glucan 0.5 farnesol . 0.02 Nerolidol 0.001 Perfume 0.6 water Remaining total 100.0 Weight %[0042]

[Example 12] paste for the mouths Hydroxyethyl cellulose . 3.0 weight % carrageenan 1.0 sorbitol . 40.0 sucrose pulmitic acid monoester . 2.0 Lauroyl sarcosine sodium 0.3 aluminum lactate 3.00.1% yellow No. 5 0.8 Saccharin sodium 0.1 RUTEOSU 1.0 Phytol 0.1 camphene 0.01 Perfume 1.0 water Remaining total 100.0 Weight %[0043]

[Example 13] Paste for the mouths Cetanol 10.0 Weight % . Squalane 20.0 Sedimentation nature silica 5.0. polyoxyethylene (40 mol) hydrogenated castor oil . 0.1 sorbitan monooleate ether . 1.0 Sodium lauryl sulfate 0.2 glycyrrhetic acid 0.1 Saccharin sodium 0.6 grass origin beta-glucan 0.3 beta-pinene 0.02 Caryophyllene 0.01 Perfume 0.6 water Remaining total 100.0 Weight %[0044]

[Example 14] Troches for the mouths Milk sugar 97.0 Weight % . polyoxyethylene (60 mol) monostearate . 0.2 Sodium lauryl sulfate 0.05 Chlorhexidine gluconate 0.02 stevia-extract 0.2 glycyrrhetic acid 0.05 beta-glucan 1.0 Limonene 0.02 Perfume 0.02 hydroxyethyl cellulose Remaining total 100.0 Weight %[0045]

[Example 15] Troches for the mouths Gum arabic 6.0 Weight % grape sugar 36.0 Paratinose 36.0 Laminaran 0.1 Sparassis crispa origin beta-glucan 0.2 Perfume 1.3 water Remaining total 100.0 Weight %[0046]

[Example 16] chewing gum Gum base 20.0 weight % sugar . 15.0 Isomaltose 20.0 Paratinose 10.0 Xylitol 10.0 Corn syrup 12.0 Agaricus blazei origin beta-glucan 0.8 limonene 0.05 Menthone 0.05 Perfume 0.6 starch syrup Remaining total 100.0 Weight %

[Claim 1]A constituent for the mouths using together one sort chosen as insoluble in water nature or poorly soluble beta-D-glucan from a compound belonging to monoterpane, a sesquiterpene, diterpene, and a triterpene, or two sorts or more.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) **公開特許公報 (A)**

(11)特許出願公開番号

特開2001-206830

(P2001-206830A)

(43)公開日 平成13年7月31日 (2001.7.31)

(51)Int.Cl.⁷

A 61 K 7/16

識別記号

F I

A 61 K 7/16

テ-マコ-ト^{*}(参考)

4 C 0 8 3

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 11 頁)

(21)出願番号 特願2000-16561(P2000-16561)

(71)出願人 000006769

ライオン株式会社

東京都墨田区本所1丁目3番7号

(22)出願日 平成12年1月26日 (2000.1.26)

(72)発明者 森嶋 清二

東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(74)代理人 100079304

弁理士 小島 隆司 (外1名)

最終頁に統く

(54)【発明の名称】 口腔用組成物

(57)【要約】

【解決手段】 水不溶性もしくは難溶性 β -D-グルカンに、モノテルペン、セスキテルペン、ジテルペン及びトリテルペンに属する化合物から選ばれる1種又は2種以上を併用したことを特徴とする口腔用組成物。

【効果】 本発明の口腔用組成物は、歯垢形成を阻止する効果が高く、かつ非特異的な生体応答能を高めることができ、歯周疾患の予防に好適である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 水不溶性もしくは難溶性 β -D-グルカンに、モノテルペン、セスキテルペン、ジテルペン及びトリテルペンに属する化合物から選ばれる1種又は2種以上を併用したことを特徴とする口腔用組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、歯垢の形成を抑制し、かつ非特異的な生体応答能を高めることができ、このため歯周疾患の予防又は治療に有効な口腔用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】口腔内には300種以上の細菌が存在し、これらが複雑に絡み合って歯垢を形成している。歯周疾患は、これら形成された歯垢と宿主である生体の相互作用の結果、進行することが知られている。従って、従来より塩化セチルピリジニウムやトリクロサン等の殺菌剤により歯垢細菌全体を抑制したり、イブプロフェン等に代表される非ステロイド性抗炎症剤により生じた炎症を抑制することが歯周疾患に有効であることが知られている。また、これら歯垢細菌に対する特異抗体を用いて、付着を抑制することや免疫応答を高めること等により歯周疾患を予防する試みもなされている。

【0003】一方、 β -グルカンの口腔用組成物への応用例も、これまで、感染刺激による口腔組織破壊を抑制するために β (1, 3)-グルカンを使用すること(特開平8-27009号公報)や組成物のテクスチャーを改善する目的で使用すること(特開平10-287536号公報)が提案されている。また、特開平3-31210号公報においても、免疫調節作用を有する多糖類を含有する組成物中に一部 β -グルカン化合物が記載されている。しかしながら、これら β -グルカンの分子量は大きく、組成物に配合した場合、溶解性が得られないか、もしくはゲル状を呈することから、通常の口腔用組成物での使用においては、その効果が十分に認められないものである。

【0004】本発明は、効果的に歯垢の形成を抑制し、かつ非特異的な生体応答能を高めることができる口腔用組成物を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鏡意検討を重ねた結果、水不溶性もしくは難溶性の β -D-グルカンに、モノテルペン、セスキテルペン、ジテルペン、トリテルペンに属するテルペン系化合物の1種又は2種以上を併用することにより、これらが相乗的に作用して、より高い歯垢形成抑制効果及び生体応答能促進効果が得られるこ

とを知見し、本発明をなすに至った。

【0006】以下、本発明について更に詳しく説明す

る。本発明の口腔用組成物は、水不溶性もしくは難溶性 β -D-グルカンと特定のテルペン系化合物とを有効成分として含有するものである。

【0007】この場合、 β -D-グルカンは、直鎖状又は側鎖を有する鎖状のものを好適に使用することができる。

【0008】本発明に用いることができる β -グルカンの起源は、動植物あるいは微生物由来のものであればよく、特に制限されることなく用いることができる。また、グルコースの結合様式も β (1→2)結合、 β (1→3)結合、 β (1→4)結合、 β (1→6)結合等、特に制限はないが、 β (1→3)結合、 β (1→6)結合の割合が大きいものが効果も高く、好適に使用できる。

【0009】これらの中でも、スクレロティウム(Sclerotium)属、サッカロマイセス(Saccharomyces)属、アルカリジーナス(Alcaligenus)属、ペニシリクム(Penicillium)属、アグロバクテリウム(Agrobacterium)属、リゾビウム(Rhizobium)属等の微生物、レンティナス・エドデス(Lentinus edodes)、コリオルス・ベルシカラ(Coriolus versicolor)、シゾフィルム・コムエ(Schizophyllum commune)、ポリア・コクス(Poria coccis)、アガリクス・ブレイズ(Agaricus blazei)、スパラシス・クリスピ(Sparassis crispa)等の担子菌類、セトラリア・イスランディカ(Cetraria islandica)、ウスネア・ロンジシマ(Usnea longissima)、ジロフォラ・エスクレンタ(Gyrophora esculenta)、ウムビリカリア(Umbilicaria)属、ラミナリア(Laminaria)属、エイセニア(Eisenia)属等の植物を起源としたものを特に好適に使用することができる。また、その構造が既に特定されている、例えばリケナン、スクレロタン、ラミナラン、カードラン、パキマン、パラミロン、プツツラン、イースト β -グルカン、クラウンガル多糖、カラース、ルテオース、あるいは大麦、カラス麦、小麦、ライ麦等のイネ科の種子より得られる β -グルカンも好適に使用することができる。

【0010】このようにして得られた β -D-グルカンは、1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせて用いることもできる。

【0011】本発明の組成物におけるこれら β -D-グルカンの配合量は、望ましくは組成物全体の0.001~10% (重量%、以下同様) であり、特に0.01~3%が好ましい。

【0012】本発明においては、上記 β -D-グルカンにテルペン系化合物を併用する。本発明に併用して配合

されるテルペン系化合物としては、天然に存在するモノテルペン、セスキテルペン、ジテルペン、トリテルペン化合物に分類されるものの中から1種又は2種以上を選択して配合することができる。

【0013】これらテルペン系化合物の中でも、リモネン、 α -ピネン、 β -ピネン、メントン、カンフェン、カルバクロール、ネロリドール、ファルネソール、ビサボロール、カリオフィレン、フィトール、ステビオサイド、ヘデラゲニン、グリチルレチン酸、またブクリョウ、チョレイ等の高等菌類(菌糸類)より得られるトリテルペン、例えばエブリコ酸、パキミ酸、クエルシン酸等を特に好適に使用することができる。

【0014】これらテルペン系化合物の配合量は、好ましくは組成物全体の0.0001~3%であり、特に0.001~1%が好ましい。

【0015】本発明の口腔用組成物は、練歯磨等の歯磨剤、歯肉マッサージクリーム、局所塗布剤、洗口剤、トローチ剤、チューインガム等の様々な剤型とすることが可能である。この場合、本発明の口腔用組成物には、上述した成分以外にも通常の口腔用組成物に使用される各種基剤成分を配合することができる。例えば歯磨剤の場合には、研磨剤、粘結剤、粘稠剤、甘味剤、香料などを常用量で配合し得る。

【0016】例えば、研磨剤としては、リン酸水素カルシウム・2水和物、第3リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、ピロリン酸カルシウム、水酸化アルミニウム、無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、不溶性メタリン酸ナトリウム、第3リン酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ベントナイト、ケイ酸ジルコニアム、ポリメタクリル酸メチル、その他の合成樹脂等の1種又は2種以上を本発明の効果を損なわない範囲で配合し得る。

【0017】また、粘結剤としては、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコール等のアルギン酸誘導体、キサンタンガム、ジェランガム、トラガントガム、カラヤガム等のガム類、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー等の合成粘結剤、シリカゲル、ビーガム、ラボナイト等の無機粘結剤などの1種又は2種以上を配合し得る。

【0018】保湿剤としては、グリセリン、ソルビット、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール等の多価アルコールの1種又は2種以上を配合し得る。

【0019】界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム等のアニオン性界面活性剤、ラウリン酸デカグリセリル、ミリスチン酸ジエタノールアミド等の非イオン性界面活性剤、ベタイン系等の両性界面活性剤を配合し得

る。

【0020】香料成分としては、メントール、アнетール、カルボン、オイゲノール、n-デシルアルコール、シトロネロール、 α -テルピネオール、シネオール、リナロール、エチルリナロール、ワニリン、チモール、ペパーミント油、スペアミント油、ウィンターグリーン油、丁字油、ユーカリ油等の香料を単独で又は組み合わせて配合し得るほか、サッカリンナトリウム、ペリラルチン、ソーマチン等の甘味剤を配合し得る。

【0021】また、本発明には、クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルビリジニウム、塩化デカリニウム等の陽イオン性殺菌剤、トリクロサン、ヒノキチオール、ビオゾール等のフェノール性化合物、デキストラナーゼ、ムタナーゼ、リゾチーム、アミラーゼ、プロテアーゼ、溶菌酵素、SOD等の酵素、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウム等のアルカリ金属モノフルオロフオスフェート、フッ化ナトリウム、フッ化第一錫等のフッ化物、トラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、ジヒドロコレステノール、グリセロフォスフェート、クロロフィル、塩化ナトリウム、キシリトール、塩化亜鉛、水溶性無機リン酸化合物、ビタミンA、ビタミンB群、ビタミンC、ビタミンE等のビタミン類及びそれらの誘導体等、公知の有効成分を1種又は2種以上配合することができる。

【0022】

【発明の効果】本発明の口腔用組成物は、歯垢形成を阻止する効果が高く、かつ非特異的な生体応答能を高めることができ、歯周疾患の予防に好適である。

【0023】

【実施例】以下、実験例及び実施例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に制限されるものではない。

【0024】〔実験例1〕 多形核白血球貪食殺菌試験
ハートレー系モルモット(8週齢、雄性)の腹腔に2%カゼイン溶液を注入し、16時間後に遊走してきた多形核白血球(PMN)を採取した。このものをFico 11-Paque(ファルマシア)比重遠心後、低張NaCl溶液処理により混在する赤血球を除き、これをハンクス液(HBSS)に懸濁したものを実験に使用した。また、被貪食細菌には、ヘミン、メナジオン添加GAMブイヨン(日本製薬)で嫌気的に24時間培養し、遠心集菌後、HBSSに懸濁したポリフィロモナス・ジンジバリス(Porphyromonas gingivalis)ATCC33277株を用いた。

【0025】貪食殺菌反応は、表1、2に記載した試料(β -グルカン(1mg/ml)、テルペン系化合物(0.01mg/ml))を10%血清存在下、PMN: Porphyromonas gingivalis = 1:50の比率で嫌気的条件(10%CO₂、10

%H₂、80%N₂)で60分間反応を行った。反応終了後、反応液を血液平板に塗沫、培養することにより生じたコロニーを計測して残存生菌数を求め、同時に試験したPMNを添加しない反応系から得られた残存生菌数に

対する殺菌率(%)を下式により算出した。

【0026】

【数1】

$$\text{殺菌率(%)} = \frac{(\text{PMN非存在下での残存生菌数}) - (\text{PMN存在下での残存生菌数})}{(\text{PMN非存在下での残存生菌数})} \times 100$$

【0027】

多形核白血球の貪食殺菌効果に及ぼす影響

	試 料		殺菌率 (%)
	β-グルカン	テルペノ系化合物	
本発明品	リケナン	ファルネソール	54.9
	スクレロタン	グリチルリチン酸	58.2
	ラミナラン	カリオフィレン	49.8
	ブスツラン	カンフェン	51.2
	パキマン	ネロリドール	46.3
	カードラン	β-ピネン	53.7
	パラミロン	ステビオサイド	48.6
	カロース	α-ピネン	53.2
	ルテオース	ヘデラゲニン	36.7
	カラス麦由来β-グルカン	カルバクロール	58.6
	小麦由来β-グルカン	ビサボロール	40.1
	イースト由来β-グルカン	メントン	35.8
	<i>Agaricus blazei</i> 由来β-グルカン	リモネン	56.7
	<i>Sparassis crispa</i> 由来β-グルカン	パキミ酸	64.9

【0028】

【表2】

多形核白血球の食食殺菌効果に及ぼす影響

	試 料		殺菌率 (%)
	β -グルカン	テルペノ系化合物	
比較例	リケナン	—	5.6
	スクレロタン	—	7.2
	ラミナラン	—	4.1
	ブスツラン	—	8.9
	パキマン	—	10.5
	カードラン	—	3.5
	パラミロン	—	8.2
	カロース	—	8.2
	ルテオース	—	3.6
	カラス麦由来 β -グルカン	—	3.9
	小麦由来 β -グルカン	—	2.6
	イースト由来 β -グルカン	—	4.2
	<u>Agaricus blazei</u> 由来 β -グルカン	—	12.1
	<u>Sparassis crispa</u> 由来 β -グルカン	—	13.9
	—	ファルネソール	1.1
	—	グリチルリチン酸	7.8
	—	カリオフィレン	-4.2
	—	カンフェン	-6.5
	—	ネロリドール	2.8
	—	β -ピネン	-2.1
	—	ステビオサイド	-0.6
	—	α -ピネン	-3.2
	—	ヘデラゲニン	4.6
	—	カルバクロール	4.2
	—	ビサボロール	6.9
	—	メントン	3.5
	—	リモネン	2.6
	—	パキミ酸	9.6

【0029】〔実験例2〕 ビーグル犬歯垢抑制試験
雄性のビーグル犬（4頭）の左右下顎P2～P4の計6
歯を対象歯牙として実験を行った。対象歯牙をスケーリ
ング、ポリッシングすることにより、付着歯垢、歯石を
完全に除去した後、片顎にはコントロールとして基剤
(0.5%ラウリル硫酸ナトリウム (SDS) 含有生理
食塩水)を、もう片顎には表3に示した試験サンプル
(β -グルカン (1 mg/m1)、テルペノ系化合物

(0.01 mg/m1))溶液を噴霧により1日2回投
与した。実験開始4日目に口腔内を十分洗浄後、形成さ
れた歯垢をかき取り、タンパク量をLowry法によ
り測定することにより形成歯垢量を求め、コントロール
(生理食塩水投与部位)に対する抑制率(%)を算出
した。

【0030】

【表3】

ビーグル犬歯垢抑制試験

	試料		抑制率(%)
	β -グルカン	テルペノ系化合物	
本発明品	パキマン	カンフエン	42.0
	カードラン	カリオフィレン	51.9
	<u>Agaricus blazei</u> 由来 β -グルカン	リモネン	48.4
比較例	パキマン	—	7.5
	カードラン	—	5.6
	<u>Agaricus Blazei</u> 由来 β -グルカン	—	10.3
	—	カンフエン	0.2
	—	カリオフィレン	-3.5
	—	リモネン	3.5

【0031】以下、実施例を示す。

〔実施例1〕歯磨

水酸化アルミニウム	45.0	重量%
ゲル化性シリカ	2.0	
ソルビット	25.0	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0	
ショ糖モノパルミテート	1.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
サッカリンナトリウム	0.2	
エタノール	0.1	
安息香酸ナトリウム	0.1	
パキマン	0.2	
β -ヒニン	0.01	
リモネン	0.001	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0032】

〔実施例2〕歯磨

沈降性シリカ	25.0	重量%
ソルビット	25.0	
グリセリン	25.0	
ポリビニルビロリドン	1.0	
ラウロイルポリグリセリンエステル	1.0	
ポリオキシエチレン(60モル)		
ソルビタンモノラウレート	0.5	
サッカリンナトリウム	0.2	
パラオキシ安息香酸エチル	0.1	
クロルヘキシジン塩酸塩	0.1	
<u>Agaricus blazei</u> 由来 β -グルカン	1.0	
ラミナラン	0.2	
メントン	0.02	
リモネン	0.01	
香料	1.0	
水	残	

計 100.0 重量%

【0033】

〔実施例3〕 齒磨

第2リン酸カルシウム・2水和物	20.0	重量%
第2リン酸カルシウム無水和物	20.0	
グル化性シリカ	2.0	
ソルビット	20.0	
プロピレングリコール	2.5	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1.0	
ラウリルジエタノールアミド	1.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0	
ラウロイルサルコシンナトリウム	0.3	
サッカリンナトリウム	0.1	
パラオキシ安息香酸エチル	0.1	
カードラン	0.2	
ファルネソール	0.1	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0034】

〔実施例4〕 齒磨

炭酸カルシウム	45.0	重量%
ソルビット	25.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	
カルボキシメチルセルロース(CMC)	1.2	
サッカリンナトリウム	0.1	
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.5	
プロピレングリコール	5.0	
カードラン	0.2	
グリチルレチン酸	0.05	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0035】

〔実施例5〕 齒磨

シリカ	17.0	重量%
キサンタンガム	0.5	
アルギン酸ナトリウム	0.3	
ソルビット	65.0	
ラウロイルサルコシンナトリウム	0.3	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0	
サッカリンナトリウム	0.2	
無水ケイ酸	3.0	
<u>A g a r i c u s b l a z e i</u> 由来 β -グルカン	1.0	
ステビオサイド	0.5	
カルバクロール	0.02	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0036】

〔実施例6〕 齒磨

第2リン酸カルシウム	45.0	重量%
プロピレングリコール	4.0	
ソルビット	24.0	
カラギーナン	0.2	
CMC	0.8	
ラウロイルサルコシンナトリウム	0.3	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2	
サッカリンナトリウム	0.2	
無水ケイ酸	3.0	
β(1,3)グルカン	0.3	
パラミロン	0.5	
リモネン	0.02	
パキミ酸	0.01	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0037】

〔実施例7〕 齒磨

水酸化アルミニウム	40.0	重量%
CMC	1.3	
グリセリン	20.0	
ミリストイルサルコシンナトリウム	0.1	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0	
サッカリンナトリウム	0.02	
無水ケイ酸	3.0	
<u>Sparassiss crisspa</u> 由來β-グルカン	0.5	
α-ピネン	0.01	
β-ピネン	0.01	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0038】

〔実施例8〕 齒磨

シリカ	13.0	重量%
ソルビット	55.0	
グリセリン	18.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	1.0	
キサンタンガム	0.3	
サッカリンナトリウム	0.1	
ゼラチン	0.2	
ラウリン酸ジエタノールアミド	1.0	
プロピレングリコール	2.0	
カロース	0.2	
カリオフィレン	0.005	
カンフェン	0.01	
香料	1.3	
0.1%青色1号	0.8	
水	残	
計	100.0	重量%

【0039】

〔実施例9〕 マウスウォッシュ		
変性エタノール	18.0	重量%
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	2.0	
グリセリン	10.0	
パルミトイルサルコシンナトリウム	0.1	
クエン酸	0.01	
クエン酸3ナトリウム	0.3	
スクレロタン	0.1	
リケナン	0.1	
α -ビサボロール	0.03	
メントン	0.01	
香料	0.5	
0.1%緑色201号	0.8	
水	残	
計	100.0	重量%

【0040】

〔実施例10〕 マウスウォッシュ		
90%エタノール	18.0	重量%
ポリオキシエチレン(80モル)		
ソルビタンモノタウレート	2.0	
ブスツラン	0.2	
リモネン	0.01	
ステビオサイド	0.2	
香料	1.2	
0.1%黄色4号	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0041】

〔実施例11〕 マウスウォッシュ		
ソルビット	10.0	重量%
エタノール	5.0	
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	0.1	
ショ糖モノパルミテート	0.2	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.05	
サッカリンナトリウム	0.2	
β -グルカン	0.5	
ファルネソール	0.02	
ネロリドール	0.001	
香料	0.6	
水	残	
計	100.0	重量%

【0042】

〔実施例12〕 口腔用パスタ		
ヒドロキシエチルセルロース	3.0	重量%
カラギーナン	1.0	
ソルビット	40.0	
ショ糖パルミチン酸モノエステル	2.0	
ラウロイルサルコシンナトリウム	0.3	
乳酸アルミニウム	3.0	

0.1%黄色5号	0.8	
サッカリンナトリウム	0.1	
ルテオース	1.0	
フィトール	0.1	
カンフェン	0.01	
香料	1.0	
水	残	
計	100.0	重量%

【0043】

〔実施例13〕 口腔用パスタ

セタノール	10.0	重量%
スクワラン	20.0	
沈降性シリカ	5.0	
ポリオキシエチレン(40モル)硬化ヒマシ油	0.1	
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2	
グリチルレチン酸	0.1	
サッカリンナトリウム	0.6	
イネ科植物由来 β -グルカン	0.3	
β -ピネン	0.02	
カリオフィレン	0.01	
香料	0.6	
水	残	
計	100.0	重量%

【0044】

〔実施例14〕 口腔用トローチ

乳糖	97.0	重量%
ポリオキシエチレン(60モル)モノステアレート	0.2	
ラウリル硫酸ナトリウム	0.05	
クロルヘキシジングルコン酸塩	0.02	
ステビア抽出物	0.2	
グリチルレチン酸	0.05	
β -グルカン	1.0	
リモネン	0.02	
香料	0.02	
ヒドロキシエチルセルロース	残	
計	100.0	重量%

【0045】

〔実施例15〕 口腔用トローチ

アラビアガム	6.0	重量%
ブドウ糖	36.0	
パラチノース	36.0	
ラミナラン	0.1	
<u>Sparassiss crispa</u> 由来 β -グルカン	0.2	
香料	1.3	
水	残	
計	100.0	重量%

【0046】

〔実施例16〕 チューインガム

ガムベース	20.0	重量%
-------	------	-----

砂糖	15.0
イソマルトース	20.0
パラチノース	10.0
キシリトール	10.0
コーンシロップ	12.0
<u>A g a r i c u s b l a z e i</u> 由来 β -グルカン	0.8
リモネン	0.05
メントン	0.05
香料	0.6
水飴	残
計	100.0 重量%

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA112 AB172 AB222 AB292
 AB472 AC102 AC122 AC132
 AC302 AC312 AC422 AC432
 AC442 AC482 AC642 AC662
 AC742 AC782 AC792 AC862
 AD072 AD202 AD211 AD212
 AD222 AD272 AD282 AD302
 AD352 AD531 AD532 CC41
 DD15 DD22 DD23 EE33 EE36